Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg/L.
Direktor: Prof. Dr. Schwenkenbecher.

Der Einfluß peroraler Kreatin- und Kreatiningaben auf die Kreatin-Kreatininausscheidung beim gesunden Menschen und solchen mit endokrinen Störungen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Herbert Oertel
Zahnarzt aus Naumburg (Saale).

MARBURG-Lahn 1934
Druckerei Bauer

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 9. III. 1934.

Referent: Prof. Dr. Eimer.

Korreferent: Prof. Dr. Schwenkenbecher.

Meinen lieben Eltern
zugeeignet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554410_0157

Einleitung.

Seit dem Ende des vorigen Jahrhunderts ist über Kreatin und Kreatinin vielerseits rege geforscht worden, und nach allen Richtungen hat man versucht, Aufklärung über ihre Entstehung, ihren Stoffwechsel und ihre engeren Beziehungen zueinander im menschlichen Organismus zu verschaffen. In neuerer Zeit wird der Frage über die Beziehung des Kreatin-Kreatininstoffwechsels zum endokrinen System große Bedeutung beigemessen, wie es die Untersuchungen von Beumer, Eimer, Fasold, Remen, Lasch, Mühlbock und Kaufmann, Bühler, Buadze u. a. beweisen. Es schien angezeigt, uns erneut experimentell mit dem Gebiete Kreatin-Kreatinin zu beschäftigen, um auf der einen Seite bisher schon erbrachte Erkenntnisse durch Bestätigung besonders festigen zu können, und auf der anderen Seite neue Beiträge zu liefern, die ihrerseits zu weiterer Forschung Anregung geben sollen.

Das Kreatin, seinem chemischen Aufbau nach Methylguanidinoessigsäure, wurde im Jahre 1835 von Chevreul in der Fleischbrühe entdeckt, und das Kreatinin, das Anhydrid des Kreatins, wurde 9 Jahre später zuerst von Pettenkofer im Menschenharn aufgefunden. Beide Stoffe sind normale Körperbestandteile und stellen Abbauprodukte des Eiweißes dar. Für die aufgestellten Theorien, aus welchen Eiweißbausteinen das Kreatin und das Kreatinin entstehen könnten, sind leider noch keine genügenden Beweise erbracht worden.

Das Kreatin wird in fast allen Organen des menschlichen Körpers gefunden; von diesen fällt den quergestreiften Muskeln der größte Anteil des gesamten Kreatins, etwa 98% zu. Durch die wichtige Entdeckung von G. u. G. P. Eggleton, G. H. Fiske und Subbarow, wonach das Kreatin in Form der Kreatinphosphorsäure oder „Phoshagen“ eine äußerst wichtige Rolle bei der Muskeltätigkeit spielt, kann man es als ein typisches intermediäres Produkt bezeichnen. Neben der Spaltung des Glykogens und seiner anschließenden Resynthese verläuft der zweite chemische Vorgang der Art, daß die

Kreatinphosphorsäure während der Muskelkontraktion aufgespalten und in der Erholungsphase wieder aufgebaut wird. Im vorigen Jahre konnten Michlin und Rachmalewitsch in der Frage des Chemismus von Kreatin-Kreatinin einige erweiternde Beobachtungen vermitteln, als sie sich bei der Erforschung des Phoshagenstoffwechsels beim Menschen mit dem Studium der Einwirkung der Muskelkontraktionen auf den Stoffwechsel befaßten. Sie wiesen hierbei auf die Bedeutung hin, außer den anorganischen Phosphaten auch gleichzeitig das Kreatinin im Harn mitzubestimmen. Die Werte für den absoluten Gehalt an anorganischem Phosphor und Kreatinin im Harn, festgestellt bei Ruhe und Arbeit, zeichneten sie in Kurven auf und stellten nun einen auffallend parallelen Verlauf fest. Zwischen der Phosphor- und Kreatininkonzentration und der aktiven Harnreaktion bestanden auch gewisse Beziehungen. Der gesamte Kreatin-Kreatininumsatz, als Teil des Proteinmetabolismus, so folgern Michlin und Rachmalewitsch aus dem engen Zusammenhang zwischen der Ausscheidung des anorganischen Phosphors und des Kreatinins, müsse über eine Zwischenverbindung von Kreatin und Phosphor gehen.

Das Kreatinin kommt mit Sicherheit stets im Harn des Menschen vor, in kleinen Mengen auch in den Muskeln neben Kreatin, außerdem im Blut und im Schweiß. Das Harnkreatinin nimmt in Bezug auf die Mengenverhältnisse von den stickstoffhaltigen Harnbestandteilen nach dem Harnstoff die zweite Stelle ein. Es entsteht teils als exogenes Kreatinin durch die Aufnahme mit der Nahrung und teils als Endprodukt des endogenen Gewebstoffwechsels. Von der Nahrung sind hauptsächlich das Fleisch und seine Extrakte anzuführen; die Kartoffeln, einige Erbsensorten und das Getreidemehl bedürfen keiner besonderen Berücksichtigung, denn, wie Sullivan feststellen konnte, sind in diesen nur ganz geringe Mengen von Kreatinin enthalten. Mit dem Fleisch wird Muskelkreatin aufgenommen, und im menschlichen Organismus geht nun die Umwandlung des Kreatins zu Kreatinin vor sich. Gottlieb und Stangassinger kamen auf Grund ihrer Versuche zu der Ansicht, daß diese Umwandlung in der Leber und der Niere vor sich geht, und das Kreatinin dann als echter Stoffwechselschlackenstoff ausgeschieden wird. Nach neueren Forschungen haben schließlich viele Autoren berichten können, daß sich der Vorgang der Anhydrierung im Muskel selbst vollzieht. Im endogenen Gewebsstoffwechel oder endogenen Eiweißstoffwechsel hat

Folin durch seine Untersuchungen grundlegend beobachten können, daß das Kreatinin, analog dem Neutralschwefel und der Harnsäure, als Endprodukt aus ihm hervorgeht. Die gegenseitigen biologischen Beziehungen zwischen Kreatin und Kreatinin lassen sich in diesem Sinne erklären, daß das Kreatin der Gewebe die Muttersubstanz des Kreatinins der Gewebe und des Harns darstellt.

Die Kreatininausscheidung im 24-stündigen Tagesharn wird allgemein für das einzelne Individuum als eine ziemlich konstante Größe angegeben. Sie schwankt bei Gesunden nach O. Neubauer zwischen 0,8—2,4 g, nach Folin, Steudel und af Klercker zwischen 1,70—2,5 g. Für diese Feststellung darf man unter keinen Umständen die jeweiligen Lebensbedingungen außer Acht lassen. Folin hatte frühzeitig erkannt, daß eine erhöhte Zufuhr von kreatinhaltiger Nahrung die Ausscheidung von Harnkreatinin steigert, und weiter, daß die Menge des Harnkreatinins durch Nahrungseiweiß überhaupt nicht beeinflußt wird, falls kreatinhaltige Nahrungsmittel der Kost entzogen werden. Letzthin hat nun Eimer durch seine eingehenden Untersuchungen den Gegenbeweis bringen können, daß die übliche tägliche Fleischkost bis zu 200 g den Wert für die Kreatininausscheidung des Gesunden nicht wesentlich steigern kann; hingegen tritt dies mit Sicherheit ein, wenn man erheblich mehr Fleisch mit der Nahrung aufnimmt. In gleicher Weise, wie der Einfluß der Nahrung auf den Kreatin-Kreatininstoffwechsel sichergestellt ist, stehen körperliche Betätigung und Kreatininausscheidung in engstem Zusammenhang. Hierbei soll vorausgeschickt werden, daß Shaffer als erster auf die Beziehung zwischen der Entwicklung der Muskulatur und der Größe der Kreatininausscheidung im Harn hingewiesen hat. Dieses Abhängigkeitsverhältnis hat er in dem „Kreatininkoeffizienten“ ausgedrückt, der angibt, wieviel mg Kreatinin pro kg Körpergewicht im Tagesharn ausgeschieden werden. Bei Frauen beträgt dieser Koeffizient im allgemeinen 9—26 mg, während er bei Männern zwischen 18—32 mg liegt; bei Kindern hat er noch niedrigere Werte als bei Frauen. Eimer wies 1930 in einem Vortrage auf dem 42. Internisten-Kongreß in Wiesbaden darauf hin, daß man auf die Berechnung des Kreatininkoeffizienten nicht verzichten kann, wenn man die Normalwerte der täglichen Kreatin-Kreatininausscheidung festlegen will. Die Bestimmung des Kreatininkoeffizienten soll aber zweckmäßig nur bei Menschen mit einer regelrecht entwickelten Muskulatur ohne abnormen Fettansatz angewandt werden. Unter diesen Voraussetzungen hat Eimer einen Mittelwert von

21 mg als Kreatininkoeffizienten für den gesunden, nicht bettlägerigen Mann gefunden. Für Frauen war der Mittelwert etwas niedriger entsprechend der mäßiger entwickelten Muskulatur. Bürger konnte die Untersuchungsergebnisse Shaffers insofern bestätigen, als er, das Fehlen von Muskelstoffwechselstörungen vorausgesetzt, stets einen hohen Kreatininkoeffizienten bei Menschen mit kräftiger Muskulatur und einen niedrigen bei solchen mit weniger gut entwickelter Muskulatur fand. Weitere Versuche in Bezug auf Muskelstoffwechselvorgänge und Kreatininausscheidung sind von Schulz gemacht worden. Durch zweistündige Harnuntersuchungen stellte er nach einer Arbeitsperiode bzw. nach einem Ruheintervall eine gesteigerte bzw. verminderte Kreatininausscheidung fest. Im Anschluß an alle diese Fragen konnte in neuester Zeit Eimer Aufschluß geben, inwiefern die äußeren Lebensbedingungen den Kreatin-Kreatininstoffwechsel beeinflußten. So vermag z. B. eine mehrtägige Bettruhe die Ausscheidung des Harnkreatinins bei Gesunden beträchtlich herabzusetzen, während umgekehrt körperliche Kraftleistungen, die sonst normalerweise nicht aufgewendet werden, entsprechend ihrer Dauer den Normalwert für das Kreatinin ganz erheblich überschreiten lassen.

Im Harn des gesunden erwachsenen Mannes tritt normalerweise kein Kreatin auf. Es ist allerdings Voraussetzung, daß der Urin saure Reaktion besitzt, denn in alkalischer wässeriger Lösung geht das Kreatinin leicht in großer Menge in Kreatin über und kann so eine Kreatinurie vortäuschen. Der Kreatin-Kreatininstoffwechsel der gesunden Frauen und der Kinder weicht von dem des Mannes in mancher Hinsicht ab. Bei Frauen wird häufig zeitweise, besonders regelmäßig während der Menstruation, der Schwangerschaft und im Wochenbett Kreatin im Harn gefunden, während Säuglinge und Kinder beiderlei Geschlechts im allgemeinen bis zu einem gewissen Alter stets regelmäßig Kreatin ausscheiden. Bei Knaben beginnt die Kreatinurie im 6.—10. Lebensjahre zu schwinden; dagegen hält sie bei den Mädchen bis zur Pubertät an und nimmt dann intermittierenden Charakter an. In beiden Fällen spricht man von einer physiologischen Kreatinurie, die auch vorhanden ist, wenn eine kreatinfreie Ernährung verabreicht wird. Da das Kreatin im Gegensatz zum Kreatinin nicht einfach als Stoffwechselendprodukt ausgeschieden wird, und im Blut eine höhere Konzentration besitzt als Kreatinin, scheint es für den Stoffwechsel des menschlichen Organismus offenbar noch ein wertvolles Zwischenprodukt zu sein.

In dieser Frage vermutet Neubauer in der Niere spezifische Gewebselemente, die den Uebertritt des Kreatins aus dem Blute unterbinden. Solange eine gewisse Grenze im Kreatingehalt des Blutes nicht überschritten wird, tritt dies immer in Erscheinung. Die Höhe dieser „Nierenschwelle", wie Neubauer diese Grenze genannt hat, scheint für jedes Individuum verschieden zu sein. Abweichend von diesen normalen Verhältnissen stellt sich unter pathologischen Bedingungen bei einigen Erkrankungen als typische Erscheinung eine Kreatinurie ein. Nach diesem Gesichtspunkte gehören hierzu die verschiedensten Muskelerkrankungen, der schwere Diabetes, die Hyperthyreose, einige Infektionskrankheiten und schließlich die malignen Geschwülste. Meist entspricht in solchen Fällen dem Auftreten von Kreatin eine Verminderung des Harnkreatinins. Bürger hat die Beobachtung vermitteln können, daß die Kreatinurie hinsichtlich der Höhe der gefundenen Werte im Gegensatz zu der bekannten gleichmäßigen Kreatininausscheidung sehr variierend verläuft.

Zur Erforschung des gesamten Kreatin-Kreatininstoffwechsels hat man zu Anfang dieses Jahrhunderts damit begonnen, dem menschlichen wie dem tierischen Organismus Kreatinin bzw. Kreatin zuzuführen, und die bisherigen Erkenntnisse dieser Versuche sollen nun anschließend erörtert werden. Weber experimentierte am Hunde mit peroralen Kreatingaben im Ruhezustand und nach Arbeitsleistung, um Beziehungen zwischen der Ausscheidung und der Muskeltätigkeit erkennen zu können. Seine Versuche zeitigten aber kein eindeutiges Resultat. Van Hoogenhuyze und Verploegh, Folin, Hahn und Schäfer konnten beobachten, daß im menschlichen Körper nach Zuführung von Kreatinin die Ausscheidung im Urin ziemlich schnell fast quantitativ, mindestens bis zu 80%, erfolgt. Hierbei ist natürlich die intakte Funktion der Nieren vorauszusetzen. Sehr eingehende Untersuchungen hat O. Neubauer mit der Kreatininbelastung, die er als Funktionsprüfung der Leistungsfähigkeit der Nieren ausgebaut hat, vorgenommen. Er hat 1,5 g Kreatinin per os gegeben und fand bei Gesunden nach den ersten 6 Stunden einen hohen Anstieg der Kreatininausscheidung, in der Regel um 60—90% des verabfolgten Kreatinins, und nach weiteren 6 Stunden um 8—30%. In einer dritten Periode von 6 Stunden wurde der Durchschnittswert des Vortages ganz oder annähernd wieder erreicht. Rehberg hat sich auch des Kreatinins als der geeignetsten Substanz bedient, um die pathologische Funktion der Nieren bei Nierenerkrankungen

erforschen zu können. In seiner Methode bestimmte er die Wasserfiltration der Niere mittels des Verhältnisses von Harnkreatinin zum Blutkreatinin. Bürger führte intravenöse Injektionen mit Kreatinin am Menschen vor und nach der Muskelarbeit aus, wobei er zwar von einer leichten Tendenz zur Retention von Kreatinin berichten konnte, während sonst die Elimination des Kreatinins in Ruhe ganz prompt vonstatten geht. Im allgemeinen ist aber die exogene Kreatininausscheidung eindeutig ausgewertet worden, indem das Kreatinin, wie bereits erwähnt, allseits als Stoffwechselendprodukt aufgefaßt wird.

Ganz anders verhält es sich nun mit den Befunden über das Schicksal eingeführten Kreatins im Organismus. Folin unternahm einen Selbstversuch und beobachtete bei einer Stärke-Sahnediät von 6 g per os gegebenem Kreatin annähernd 1 g, und bei reichlicher Eiweißkost von 5 g etwa 2—3 g im Harn wieder, ohne daß die Menge des Harnkreatinins dadurch gesteigert wurde. Etwas größere Ausschläge konnte af Klercker in seinen Versuchen feststellen, als er von zugeführtem Kreatin 24—89% im Urin nachwies. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Hahn und Schäfer mit peroralen und intravenösen Kreatingaben von 3—5 g. Beim Menschen traten 20—55%, bei Kaninchen nach subcutaner Injektion sogar 52—98% im Harn auf. Hahn und Meyer fanden ebenfalls nach peroraler Verabreichung ca. 18—26% des Kreatins im Harn wieder. Steinitz und Steinfeld berichten von mehreren Versuchen an einem Patienten mit Dermatomyositis; im Verlauf von 3 peroralen Belastungen mit 1 g Kreatin konnten sie eine Ausscheidung von 50—75% beobachten. Gleichzeitig war zeitweilig eine Steigerung der Kreatininausscheidung deutlich zu erkennen.

Diesen Untersuchungsergebnissen widersprechen ganz offensichtlich Angaben anderer Autoren. So führten Rose und Dimitt an, daß sie nach peroraler Verabfolgung in ansteigenden täglichen Mengen bis 20 g bedeutend weniger Kreatin, aber dafür eine Vermehrung des Kreatinins um 0,43 g maximal vorfanden. In dieser Frage konnten Benedict und Osterberg durch ihre Fütterungsversuche an Hunden eine wesentliche Klärung schaffen; denn sie legten besonderen Wert darauf, den Tieren das Kreatin längere Zeit hindurch, bis zu 70 Tagen, mit dem Futter zu geben. Nur ein geringer Teil, etwa 1,9—10,4%, fiel unverändert der Ausscheidung anheim, während dafür nach kurzer Zeit die Kreatininausscheidung eine beträchtliche Steigerung erfuhr und nach meh-

reren Wochen einen maximalen Wert annahm. Sobald das Kreatin abgesetzt wurde, verschwand die geringe Kreatinausscheidung spontan wieder; die vermehrte Kreatininausscheidung hielt indessen noch für einige Wochen an. Diese Beobachtungen im Tierversuch hat Chanutin auch für den Menschen durch Selbstversuche bestätigen können. Der Wert für das Harnkreatinin stieg dabei von 1,73 g auf 3,44 g an. In Analogie zu diesen Feststellungen stehen Versuche von Eimer, Bürger u. a. an gesunden Erwachsenen, denen Kreatin in Form von über die Norm gehenden Fleischgaben zugeführt wurde. Auch sie berichten, daß kein Kreatin im Harn auftritt, aber die Kreatininausscheidung außerordentlich erhöht ist. Abschließend soll noch eine Veröffentlichung von Zickelbein vom vergangenen Jahre erwähnt werden. In seinen Selbstversuchen gelangt er zu dem Ergebnis, daß im allgemeinen unter normalen Bedingungen das Kreatin in Mengen bis zu 1,5 g, einerlei in welcher Form es verabreicht wird, nicht in den Harn gelangt. Für das Kreatinin sei ebenfalls keine Beeinflussung dadurch nachweisbar. Zickelbein räumt allerdings ein, daß beim Ueberschreiten einer gewissen Toleranzgrenze, die er bei 1,5 g Kreatin anzunehmen geneigt ist, ein kleiner Teil des verabfolgten Kreatins ausgeschieden wird.

Der gänzlich verschiedene Ausfall in den Untersuchungen der exogenen Kreatinausscheidung gab Veranlassung, nach den Ursachen zur Klärung dieser Erscheinung zu fahnden. Bald erkannte man, wie weitgehend die Einflüsse durch das Alter, das Geschlecht und die innersekretorischen Organe zu berücksichtigen sind. Beumer machte zunächst als erster darauf aufmerksam, daß Kinder im Alter bis zu 13 Jahren parenteral zugeführtes Kreatin ganz unverändert quantitativ ohne Beeinflussung des Harnkreatinins mit dem Harn wieder ausscheiden. Mit Beginn der Pubertät soll diese Eigenart des kindlichen Organismus aufhören. Er zog aus seinen Beobachtungen den Schluß, daß diese Abhängigkeit von der Geschlechtsreife enge Beziehungen des Kreatinstoffwechsels zum endokrinen System bedinge. Später konnten Beumer und Fasold an einem fünfjährigen Knaben mit Makrogenitosomia praecox, mit frühzeitig entwickelten sekundären Geschlechtsmerkmalen, aber kleinen Testes, und an einem achtjährigen Mädchen mit Pubertas praecox, mit metastasierenden Keimdrüsenteratomen, sekund. Geschlechtsmerkmalen und Menstruation, recht interessante Befunde erheben. Nach intravenöser Injektion mit 500 mg Kreatin wurde im ersten Falle das

Verhalten wie bei einem Kinde und im zweiten Falle das des geschlechtsreifen Erwachsenen festgestellt. In der gleichen Weise konnte Remen von seinen Untersuchungen mitteilen. Bei geschlechtsreifen Menschen, abgesehen von einer Person, wurde nach parenteraler Zufuhr kein Kreatin oder wenigstens nicht mehr als in der Vorperiode im Harn gefunden, während bei Männern und Frauen mit erloschener Geschlechtsfunktion das zugeführte Kreatin zum großen Teil unverändert wieder ausgeschieden wurde. Lasch bestätigte diese Befunde zu gleicher Zeit ebenfalls bei der überwiegenden Mehrzahl seiner Versuchspersonen, die im Alter von 60 bis 82 Jahren standen und bei denen die Sexualfunktion bereits viele Jahre erloschen war. Die Ausscheidung des verabfolgten Kreatins geschehe in unveränderter Form, allerdings nicht quantitativ. Diese Ergebnisse stützen die Ansichten Remens und Beumers, daß dieses Verhalten für einen engen Zusammenhang von Keimdrüsenfunktion und Kreatinstoffwechsel spricht. Anschließend haben nun Mühlbock und Kaufmann diese Gedankengänge fortgesetzt und haben bei der Durchsicht der bisherigen Angaben feststellen müssen, daß gesunde geschlechtsreife Frauen bislang von keinem Forscher nach dieser Richtung hin untersucht worden sind. Für sie müsse nach den Schlußfolgerungen von Remen und Lasch der Nachweis einer restlosen Verwertung des Kreatins erbracht werden. So haben Mühlbock und Kaufmann Versuche an gesunden Frauen mit normaler Ovarialfunktion, an Frauen mit ovariellen Hormonstörungen und schließlich an solchen mit erloschener Ovarialfunktion angestellt und mußten ihre Ergebnisse dahin zusammenfassen, daß die Kreatinverwertung bei der Frau im geschlechtsreifen Alter sich von der im Klimakterium in keiner Weise unterscheidet. Mithin könne man von der Kreatinbelastungsprobe aus keinesfalls über den Funktionszustand des Ovariums etwas aussagen. Im Anschluß an diese Fragen hat in neuester Zeit gleichfalls Bühler von Untersuchungen an Kindern, Männern und Frauen im Alter von 52—83 Jahren, außerdem an Patienten mit innersekretorischen Störungen berichtet und hat dabei die Versuche noch erweitert, indem er den Kreatinabbau auch bei anschließender Verabreichung von dem männl. Sexualhormon „Proviron“ und dem weibl. Sexualhormon „Progynon“ verfolgte. Nach intravenöser Injektion von 500 mg Kreatin fand er die gleichen Ergebnisse wie Remen und Lasch. Die Wirkung der Hormone läßt sich durch eine wesentlich gesteigerte Kreatintoleranz erkennen; jedoch bei

Kindern vor der Pubertät wird diese Erscheinung vermißt, denn sie scheiden auch dann das zugeführte Kreatin zum größten Teile oder quantitativ wieder aus.

In der Frage der Beziehungen des Kreatin-Kreatininstoffwechsels zum endokrinen System sind von anderen Autoren fast alle übrigen innersekretorischen Organe zur Diskussion herangezogen worden. Mit diesem Problem hat sich unlängst auf Veranlassung von Eimer auch Frölich in seiner Dissertationsschrift aus der hiesigen Medizinischen Klinik beschäftigt. Von seinen Studien auf Grund experimenteller Untersuchungen sollen hier die wichtigsten Beobachtungen aufgeführt werden. Bei allen Versuchspersonen mit einer Hyperfunktion oder irgendwelchen Störungen der innersekretorischen Drüsen hat er stets eine Kreatinurie finden können, während dies beim normalen gesunden erwachsenen Manne niemals der Fall war. Frölich konnte hieraus mit Sicherheit schließen, daß der Kreatin-Kreatininstoffwechsel durch den endokrinen Apparat eine wesentliche Beeinflussung erfährt. Nach seinen Ergebnissen scheinen dabei die Keimdrüsen und die Thyreoidea eine weit größere Rolle zu spielen als die Hypophyse. Von großer Bedeutung ist auch seine Beobachtung, daß die Art der Zuführung, ob peroral oder intravenös, keinen Einfluß auf die Ausscheidung des verabfolgten Kreatins hat, denn diese zeigt nach beider Anwendung bei allen Versuchspersonen eine ziemlich konstante Gleichmäßigkeit. Mithin können nach seiner Ansicht die Fäulnisbakterien auf das Kreatin nicht zersetzend im Magen-Darmkanal einwirken.

Wie aus den bisherigen Ausführungen zu ersehen ist, liegen in der Frage der Beeinflussung des Kreatin-Kreatininstoffwechsels durch Kreatin- und Kreatininzufuhr keine sicheren Angaben vor. Die verschiedenartigen Ergebnisse veranlaßten uns, im Experiment erneut nachzuprüfen, in welcher Weise peroral zugeführtes Kreatin und Kreatinin in Mengen von 1,5 g die Ausscheidung von Kreatin-Kreatinin beeinflußt. Wir sind so vorgegangen, daß wir uns zunächst über deren Auswirkung an Kindern, an Männern und Frauen mittleren Alters mit normaler Genitalfunktion und an Greisen, also an Gesunden beiderlei Geschlechts, orientiert haben. Unter gleichen Bedingungen haben wir dann Versuche an kranken Menschen angestellt. Gleichzeitig haben wir mit unseren Untersuchungen die Absicht verbunden, die von Hedrich veröffentlichten Daten über

dem Kreatininstoffwechsel bei Morbus Basedowii mit Hyperthyreosen einer eingehenden Nachprüfung zu unterziehen. Wir halten es für angebracht, hier zum Schluß noch die wichtigsten Feststellungen über die Beziehungen des Kreatin-Kreatininstoffwechsels zur Schilddrüsenfunktion anzuführen.

Hedrich hatte bei der Durchführung des Kreatininversuchs von O. Neubauer, der oben bereits näher beschrieben worden ist, bei Thyreotoxikosen und Gesunden keine nennenswerte Abweichung voneinander beobachten können. Nur bei einigen wenigen Hyperthyreosefällen fand er nach der Belastung mit 1,5 g Kreatinin eine Verminderung der Wiederausscheidung und hielt es für sehr wahrscheinlich, daß diese Kranken für eine konservative Therapie nicht geeignet seien oder überhaupt eine schlechte Prognose für sie zu stellen sei. Auch noch einige Monate nach Strumaoperationen hat er ähnliche Verhältnisse der Kreatininausscheidung in Erscheinung treten sehen.

Vor der Publikation Hedrichs hatte Eimer die Beziehungen des Kreatin-Kreatininstoffwechsels, insbesondere der Kreatinausscheidung zum Gesamtstoffwechsel und Funktion der Schilddrüse in eingehenden Studien erörtert. Zunächst konnte er bestätigen, daß Basedowkranke recht häufig Kreatin im Harn ausscheiden und machte die Feststellung, daß diese Kreatinurie erst einmal im allgemeinen in keinem Abhängigkeitsverhältnis zur Schwere der Erkrankung steht und zum anderen auch dann auftritt, wenn die Patienten mit einer kohlehydratreichen Kost ernährt werden. Bekanntlich führt eine kohlehydratfreie Ernährung normaliter bei gesunden Menschen zu einer Kreatinausscheidung, und es sollte also die Möglichkeit dieser Entstehungsursache von vornherein ausgeschaltet werden. Weiter beobachtete Eimer bei der Basedowschen Krankheit stets ein erhebliches Absinken des Harnkreatinins entsprechend dem Grade des Krankheitszustandes, was jeweils durch den außerordentlich niedrigen Kreatininkoeffizienten zu erkennen ist. In der Klärung dieser krankhaften Reduktion wies er darauf hin, daß für die Entstehung dieses Befundes bei Morbus Basedowii wohl nur Störungen im eigentlichen Muskelstoffwechsel heranzuziehen sind, denn irgendwelche Veränderungen im Gesamt- und Eiweißstoffwechsel sind in diesem Zusammenhange nicht festzustellen. Hinsichtlich des Verhältnisses der Kreatinausscheidung zur Größe der gesamten Stoffwechselsteigerung fand Eimer bei Basedowkranken, daß eine hohe Stoffwechselsteigerung immer mit einer geringen Ausscheidung von Harnkreatin einhergeht.

Versuchsmethodik.

Der 24-stündige Tages- und Nachturin der Versuchspersonen wurde peinlichst gesammelt, die Gesamtmenge genauestens gemessen und das spezifische Gewicht bestimmt. Die Bestimmung des Kreatins und Kreatinins im Harn wurde nach der von Folin ausgearbeiteten Methode vorgenommen, die auf der Jaffé'schen Reaktion beruht. Bei der Einwirkung von Pikrinsäure auf Kreatinin in Gegenwart von Natronlauge entsteht durch Bildung des Pikrates ein gelblicher bis rötlicher Farbumschlag, der gegen eine $\frac{n}{2}$-Kaliumbichromatlösung kolorimetrisch bestimmt wird. Zunächst wurde der Harn erst auf Eiweiß mittels der Sulfosalicylsäure — oder Kochprobe und ferner auf Aceton durch Anwendung der Legal'schen Probe untersucht. Eiweiß und Aceton müssen gegebenenfalls eliminiert werden, da sie die Farbreaktion bekanntlich zu stören vermögen. In ein 50 ccm-Kölbchen wurde 1 ccm des zu untersuchenden Harns, 1,5 ccm einer 1,2% Pikrinsäurelösung und zuletzt 0,5 ccm einer 10%-Natronlauge pipettiert. Nach 5 Minuten langem Stehen wird mit destilliertem Wasser aufgefüllt und gut durchgeschüttelt. Sodann wird im Leitz'schen Universal-Kolorimeter die Bestimmung vorgenommen. Von 4 solchen Ablesungen wurde stets der Durchschnittswert angenommen.

Zur Kreatinbestimmung werden 10 ccm des Harns und 5 ccm normal-Salzsäure in ein Reagensglas pipettiert und drei Stunden im Wasserbade bei einer Temperatur von 80 Grad Celsius gehalten. Danach wird diese Menge im 20 ccm-Kölbchen mit 5 ccm normal-Natronlauge neutralisiert, mit destilliertem Wasser aufgefüllt und wieder durchgemischt. Von dieser Lösung werden 2 ccm zur Bestimmung des Wertes für das Gesamtkreatinin in der oben vorgeschriebenen Weise wie beim präformierten Kreatinin verwandt; das Kreatin wird durch die Einwirkung von HCl bei gleichzeitiger Erwärmung im Wasserbad in Kreatinin überführt. Durch Multiplikation der Differenz von Gesamtkreatinin und präformiertem Krea-

tinin mit der Zahl 1,27, die aus dem Gewichtsverhältnis von Kratinin zu Kreatin errechnet ist, wird auch der Wert für das Kreatin ermittelt.

Die Kreatin-Kreatininausscheidung nach peroralen Gaben von Kreatin und Kreatinin bei gesunden erwachsenen Männern und Frauen.

Bei der Durchführung der Untersuchungen wurden alle Versuchpersonen bereits an dem Tage vor den ersten Bestimmungen dadurch vorbereitet, daß sie eine vollkommen fleischfreie Ernährung erhielten. Wir verfolgten damit den Zweck, etwa mehr oder weniger merkliche Schwankungen der Werte infolge des verschieden großen Genusses von Kreatin-Kreatinin mit Fleisch, Wurst oder Fleischbrühe grundsätzlich auszuschalten. Außerdem wurden natürlich in dieser Zeit keine Medikamente verabreicht, und die Versuchspersonen unter möglichst gleichen äußeren Bedingungen gehalten. Diese Maßnahmen wurden während der Dauer eines jeden Versuchs streng durchgeführt. Um eine möglichst genaue Feststellung der Ausscheidung von Kreatinin und Kreatin im Harn der einzelnen Versuchspersonen treffen zu können, führten wir zunächst in einer Vorperiode von 2—4 Tagen die Bestimmungen aus und ermittelten gewissermaßen die normale Kreatin-Kreatininausscheidung des einzelnen Menschen. Danach wurde immer zuerst der Kreatininversuch eingeleitet, d. h. es wurde stets morgens 8 Uhr 1,5 g Kreatinin peroral in nüchternem Zustande gegeben. Der Urin wurde an diesem Tage nach den Versuchsangaben von Neubauer alle 6 Stunden in 4 Portionen getrennt gesammelt, meist wurde für die Nachtzeit aber der Zeitabschnitt von 12 Stunden gewählt. Von den gefundenen Werten einer jeden Sechsstundenharnmenge wird der vierte Teil des Kreatinin-Tageswertes aus der Vorperiode in Abzug gebracht. So kann ermittelt werden, wieviel von dem verabreichten Kreatinin in der Zeit von 8—14 Uhr, von 14—20 Uhr usw. wieder ausgeschieden worden ist, bzw. wann die vollständige Eliminierung beendet ist, ob sie noch am Versuchstage eintritt oder sich in den nächsten Tag hineinzieht. Am zweiten spätestens am dritten Tage nach der Kreatininbelastung wurden in der Regel die Normalwerte der Vorperiode wieder festgestellt, sodaß anschließend der Kreatinversuch vorgenommen werden konnte. In der gleichen Weise wurde den Versuchspersonen morgens 8 Uhr 1,5 g Kreatin peroral verabfolgt, und den Bestimmungen

vom Versuchstage eine Reihe von mehreren Tagen, im allgemeinen von 2—5, angeschlossen. Der Versuch wurde meist erst abgebrochen, wenn die normale Ausscheidung der Vorperiode wieder aufgetreten war. Durch die Untersuchungen von Rehberg wissen wir, welche Bedeutung eine normale Nierenfunktion insbesondere für die Kreatininausscheidung besitzt. Aus diesem Grunde möchten wir noch darauf verweisen, daß bei unseren sämtlichen Versuchspersonen keinerlei Niereninsuffizienz oder sonst irgendwelche Störung der Nierenfunktion vorlag.

Die Kreatininversuche sind, wie aus der Tabelle I ersichtlich ist, an 18 gesunden Versuchspersonen, und zwar an 10 Männern im Alter von 17 bis 58 Jahren und 8 Frauen im Alter von 19 bis 45 Jahren vorgenommen worden. Es sind also nur Erwachsene im geschlechtsreifen Alter ausgewählt worden, wobei wir wohl sicher gingen, nicht irgendwelche Störungen von Seiten der Keimdrüsen erwarten zu müssen. Es ist eingangs bereits erwähnt worden, daß wir am Versuchstage 1,5 g Kreatinin peroral verabreicht haben, jedoch in einem Falle, bei A. V., haben wir uns aus technischen Gründen auf die Menge von 1 g beschränken müssen. Außerdem soll hier nebenbei noch die Kreatininbelastung an 3 gesunden Kindern, 3 Jungen, die 9, 11 und 13 Jahre alt waren, eingefügt werden.

Was nun die vorliegenden Tabellen anbelangt, — dies gilt auch für die nachfolgenden — so müssen fürs erste einige erläuternde Bemerkungen vorausgeschickt werden. Wir haben zur besseren Uebersicht im Rahmen dieser Arbeit auf die Wiedergabe jeder einzelnen Tabelle verzichten müssen. Stattdessen haben wir die uns interessierenden Daten aus der Tabelle jeder einzelnen Versuchsperson in den vorliegenden Uebersichtstabellen zusammengetragen, die es uns ermöglichen, schnell und klar einen Gesamtüberblick zu gewinnen.

In diesen Uebersichtstabellen werden nach der Bezeichnung des Namens und Alters der Versuchspersonen in der 3., 4. und 5. Rubrik nacheinander die Mittelwerte für präformiertes Kreatinin, Gesamtkreatinin und Kreatin aufgeführt, wie sie an den Tagen der Vorperiode jeweils gefunden worden sind. Danach folgt die gesamte Kreatininausscheidung des ganzen Versuchstages. Unter der Kreatininmehrausscheidung am Versuchstage ist die Menge zu verstehen, um die der normale Kreatininwert der Vorperiode nach der Belastung erhöht ist. Die in Klammern angegebenen Zahlen zeigen die noch darüber hinausgehende Vermehrung der Ausscheidung an. Bei der

Auswertung der Versuche dieses Abschnittes haben wir diese beiden Daten als ganz besonders wichtig hervorzuheben. In den 3 nächsten Stäben folgen die Werte für die Ausscheidung des Kreatins am Versuchstage, am ersten und zweiten Nachtage. Es reihen sich dann wieder drei Rubriken an, in denen Angaben über das präformierte Kreatinin am ersten, zweiten und dritten Tage nach dem eigentlichen Versuchstage gemacht werden. Die Bezeichnungen „+“ bzw. „—“ bedeuten hierbei eine Vermehrung bzw. Verminderung gegenüber dem Vorperiodenwert für präformiertes Kreatinin. In der sich anschließenden Rubrik werden die Werte aufgeführt, die über die Ausscheidung von präformiertem Kreatinin in der ersten Sechsstundenurinportion nach der Belastung Aufschluß geben. Die beiden letzten Spalten dienen zur Darstellung der Wiederausscheidung des verabreichten Kreatinins in den ersten sechs Stunden; die erstere enthält die absolute Menge des wiederausgeschiedenen Kreatinins, die dann noch in %, bezogen auf die verabfolgte Menge, ausgedrückt wird. Diese drei Rubriken sind naturgemäß in den Uebersichtstabellen der Kreatinversuche nicht vorhanden.

Nach diesen einleitenden Worten kommen wir zur Schilderung der Versuchsergebnisse. Zunächst können wir hinsichtlich der Kreatininausscheidung unserer Versuchspersonen während der Vorperiode (siehe Tabelle I) feststellen, daß die Werte bei den Männern zwischen 1,06 g bis 2,04 g und bei den Frauen zwischen 1,02 g bis 1,30 g liegen. Die Berechnung der Kreatininkoeffizienten hat für die männlichen Versuchspersonen Werte zwischen 21 mg bis 33 mg und für die weiblichen Versuchspersonen 17 mg bis 25 mg ergeben. Die Frauen haben also eine etwas geringere Tagesausscheidung gezeigt, aber auch dies entspricht durchaus der Norm. Was das Auftreten von Kreatin anbetrifft, so haben wir bei unseren männlichen Versuchspersonen naturgemäß nie eine Kreatinurie gefunden; aber auch bei den weiblichen V. P. ist diese eigentlich recht selten angetroffen worden, und zwar wohl deshalb, weil wir den Versuch bei einer einsetzenden Menstruation stets abgebrochen und nach deren Ablauf wieder fortgesetzt haben.

Aus der Tabelle ist eindeutig zu erkennen, daß alle V. P. schon am Versuchstage nicht nur die gesamte eingenommene Kreatininmenge, sondern noch meist ein Plus an Kreatinin in der Regel bis zu etwa 0,5 g, wieder ausgeschieden haben. Auch am ersten Tage nach der Belastung findet sich bei allen Versuchspersonen noch eine geringe Steigerung der Kreatinin-

ausscheidung. Diese läßt sich bei den männlichen Versuchspersonen ebenfalls noch am zweiten Tage, wenn auch geringer, beobachten. Im allgemeinen wird bei den Frauen am zweiten Tage und bei den Männern am dritten Tage nach dem Versuchstage bereits der Normalwert wieder erreicht.

Von den drei Kindern hat nur eine V. P. am Versuchstage ein ungefähr gleiches Ergebnis wie das der gesunden Erwachsenen gezeigt. Die beiden anderen Jungen haben die verabfolgte Kreatiningabe nicht vollständig am Belastungstage wieder auszuscheiden vermocht; außerdem ist auffallenderweise am ersten Nachtage sogar eine verminderte Kreatininausscheidung zu bemerken.

Es interessiert uns bei der Erörterung der Ergebnisse der Kreatininversuche noch die Frage, wieviel von dem verabreichten Kreatinin in den ersten sechs Stunden bei den gesunden Erwachsenen wieder mit dem Harn ausgeschieden worden ist. An Hand der folgenden kleinen Skizze läßt sich am einfachsten ein klares Gesamtbild davon entwerfen.

Bis 50% — 2 V. P., also in 11% der Fälle,
„ 75% — 8 „ , „ „ 44% „ „ ,
„ 100% — 7 „ , „ „ 39% „ „ ,
über „ — 1 „ , „ „ 5% „ „ .

Gleichzeitig sollen an dieser Stelle die Ergebnisse Hedrichs, die er in der gleichen Weise an gesunden Erwachsenen feststellte, zum Vergleich mit den unsrigen herangezogen werden.

Diese sind:

Bis 50% — in 18% der Fälle,
„ 75% — „ 52% „ „ ,
„ 100% — „ 23% „ „ ,
über „ — „ 7% „ „ .

Bei genauer Betrachtung der beiden Skizzen läßt sich durchaus eine gewisse Ähnlichkeit in der Beziehung der Fälle zueinander konstatieren. Es wird ohne weiteres einleuchten, daß die mäßigen Verschiebungen bei den Zahlen wahrscheinlich durch die geringe Anzahl der untersuchten Fälle bedingt sind.

Die Kreatinversuche mit der peroralen Zufuhr von 1,5 g sind an 18 gesunden Erwachsenen mittleren Alters, 9 Männern und Frauen, bei denen insgesamt eine normale Sexualfunktion und auch Nierenfunktion vorauszusetzen war, ausgeführt worden. Außerdem dehnten wir diese Belastungsversuche auf drei alte Menschen im Alter von 72 bis 85 Jahren und die

bereits genannten Kinder aus, um gleichzeitig nachzuprüfen, wie es sich mit dem andersartigen Verhalten in der Kreatinverwertung bei Organismen mit gänzlich erloschener Geschlechtsfunktion, bzw. vor dem Beginn der Pubertät verhält. Wie oben schon ausführlich geschildert worden ist, hatten Beumer, Fasold, Remen, Lasch und Bühler bei diesen Menschen eine verminderte Kreatintoleranz als ganz besonders charakteristisch hervorgehoben.

Was bezüglich der normalen Tagesausscheidung von Harnkreatinin und Kreatinurie der gesunden Erwachsenen in der Vorperiode bereits bei den vorangehenden Kreatininversuchen gesagt worden ist, gilt auch hier wieder für diese 18 erwachsenen Versuchspersonen im mittleren Alter.

Zunächst beginnen wir nun mit den Ergebnissen bei den männlichen Versuchspersonen, wobei auf die Tabelle II a zu verweisen ist. In erster Linie interessiert uns hier wohl die Frage, welches das Schicksal des exogenen Kreatins bei ihnen gewesen ist. Ist es im Organismus verarbeitet, d. h. abgebaut bzw. gespeichert worden, oder ist es vom Körper wieder zum Teil oder vollständig eliminiert worden? Abgesehen von Spuren, die möglicherweise als in den Fehlerbereich fallend bezeichnet werden können, bei nur drei Versuchspersonen, ist sonst bei allen übrigen kein Kreatin weder am Versuchstage noch an den folgenden Tagen wieder ausgeschieden worden. Hingegen macht sich eine gewissermaßen kompensatorische Mehrausscheidung von präformiertem Kreatinin bei fast allen Versuchspersonen mehr oder weniger ausgeprägt bemerkbar. Es scheint individuell verschieden zu sein, wann sich bei den Einzelnen der maximale Wert der Vermehrung von Kreatinin einstellt. Bei über der Hälfte unserer Fälle ist dieser Befund bereits am Belastungstage selbst zu erheben. Bei diesen hat das Maximum dann auch stetig abgenommen, bis am zweiten oder dritten folgenden Tage der Normalwert wieder erreicht ist. Bei H. R. ist das hohe Ansteigen des Kreatinins mit der beträchtlichen Menge von 0,96 g am ersten Tage nach der Verabreichung und bei einer anderen V. P. H. St. sogar erst am folgenden zweiten Tage deutlich zu erkennen.

Ein ganz anderes Bild bietet sich uns bei der Betrachtung der Versuche an den Frauen in der Tabelle II b. Alle Personen haben nämlich am Versuchstage im Gegensatz zu den Männern von dem Kreatin Mengen von etwa 0,5 g im Mittel wieder ausgeschieden. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist diese Ausscheidung, aber in bedeutend geringerem

Ausmaße, ebenfalls noch am folgenden Tage und bei A. H. und A.-M. Sch. sogar noch am zweiten folgenden Tage, wenn auch in ganz geringen Mengen, aufgetreten. Daneben haben die weiblichen Versuchspersonen auch eine Mehrausscheidung von Kreatinin gezeigt, die jedoch am Belastungstage bei fünf von neun Fällen nur etwa 0,20 g ausmacht und im Vergleich zu den Männern als unbedeutend bezeichnet werden darf. An den beiden Nachtagen hat sich im allgemeinen die vermehrte Ausscheidung dann auf einem niedrigeren Niveau bewegt. Eine Regelmäßigkeit läßt sich aber hierbei nicht feststellen, weil die einzelnen Ausschläge nicht erheblich sind und überdies sehr verschiedenartig verlaufen. Die Beeinflussung dieser Kreatininausscheidung findet wohl eine Erklärung, wenn man sich vergegenwärtigt, daß durch das Freiwerden von Kreatin in gewissem Sinne keine ausgesprochene Kompensation in Form einer gesteigerten Kreatininausscheidung einzutreten braucht, wie wir es umgekehrt bei den männlichen Versuchspersonen gefunden haben.

Die Kreatin-Kreatininausscheidung nach peroralen Gaben von Kreatin bei Kindern und Greisen.

Der Ausfall der Kreatinversuche an den drei alten Menschen, zwei alten Männern und einer Greisin, ist in der Tabelle II c angegeben. Die beiden männlichen Versuchspersonen haben täglich in der Vorperiode 1,09 g bzw. 1,35 g präformiertes Kreatinin im Durchschnitt ausgeschieden und stehen mit ihren Werten somit gegenüber den Männern im geschlechtsreifen Alter beträchtlich zurück. Eine Kreatinurie war aber bei ihnen nicht nachzuweisen, was durchaus den Beobachtungen Frölichs u. a. entspricht. Im Belastungsversuche müssen wir nun feststellen, daß der 74-jährige J. K. an demselben Tage das zugeführte Kreatin vollständig retiniert hat, während der 84-jährige H. B., allerdings erst an den beiden folgenden Tagen, eine geringgradige Kreatinausscheidung zeigte. Entgegen den bekannten Angaben der Autoren, die zu Beginn der Kreatinversuche noch einmal angeführt worden sind, können wir in einem Falle also nicht von einer verminderten Kreatintoleranz sprechen. Die Kreatininausscheidung ist bei H. B. in dem Sinne wie bei den meisten normalen geschlechtsreifen Männern am Versuchstage durch eine maximale Steigerung mit der danach allmählich absinkenden Tendenz bis auf den Vorperiodenwert gekennzeichnet, während das Harnkreatinin des 74-jährigen J. B. sich gleichmäßig auf derselben Höhe hält.

Einen andersartigen Befund können wir in der Kreatinverwertung bei der Greisin S. F. erheben. Hinsichtlich ihrer normalen Tagesausscheidung von Kreatinin während der Vortage ist zu sagen, daß ihr Wert von 1,28 g im Mittel mit denen von gesunden Frauen im geschlechtsreifen Alter gleichgeht. Es ist allerdings sehr auffällig, daß sie die sonst bei alten Frauen häufige Kreatinurie stets vermissen läßt. Trotz ihres hohen Alters war die S. F. noch verhältnismäßig körperlich kräftig und rüstig, sodaß es uns durchaus möglich erscheint, für das Fehlen der Kreatinurie den guten Körperzustand als Ursache in Erwägung zu ziehen. Im Gegensatz zu den beiden alten Männern haben wir nun bei der Greisin nach der peroralen Zufuhr eine Kreatinausscheidung von 0,31 g festgestellt. Gleichzeitig hat am Versuchstage und am folgenden Tage eine um 0,26 g bzw. 0,29 g vermehrte Ausscheidung von Kreatinin stattgefunden; schon am zweiten Nachtage ist der Normalwert wieder erreicht worden. Das Ergebnis der Beeinflussung des Kreatinins ähnelt im großen und ganzen dem Verhalten der gesunden Frauen. Was nun die Kreatinverwertung des exogenen Kreatins anbetrifft, so hätten wir nach den Schlußfolgerungen anderer Autoren, besonders aber Remens, eigentlich erwarten müssen, daß die alte Frau bedeutend mehr Kreatin eliminieren müsse als die Frauen mit normaler Geschlechtsfunktion. Das Gegenteil ist aber genau wie bei einem der alten Männer auch hier der Fall, denn eine Differenz von annähernd 0,20 g im negativen Sinne kann dies nicht deutlicher unterstreichen.

Schließlich haben wir uns nunmehr mit den Kreatinversuchen an den drei Jungen, Tabelle II d, zu beschäftigen. In der Einleitung haben wir bereits ausführlich berichtet, daß sich der Kreatin-Kreatininstoffwechsel der Kinder durch eine noch geringere tägliche Kreatininausscheidung als die der Frauen und durch eine physiologische Kreatinurie als typisches Merkmal kennzeichnet. Die Werte 0,68 g bzw. 0,88 g für präformiertes Kreatinin des neunjährigen E. W. und des elfjährigen H. V. bestätigen uns diese bisherigen Feststellungen offensichtlich. Die Ausscheidung von Kreatin an den Voruntersuchungstagen ist bei diesen beiden Knaben nur in geringen Mengen beobachtet worden, aber eine Kreatinurie war doch regelmäßig vorhanden. Anders steht es mit dem dreizehnjährigen H. H., der im Durchschnitt 1,42 g präformiertes Kreatinin und außerdem kein Kreatin in der Vorperiode ausgeschieden hat. Bei ihm sind wir geneigt anzunehmen, daß der Beginn der Pubertät vielleicht schon einen Einfluß

auf den Kreatin-Kreatininstoffwechsel auszuüben vermochte und die Umwandlung zum Verhalten des Erwachsenen in der Ausscheidung verursacht hat. Welche Verhältnisse liegen nun nach der Kreatinverabreichung vor? Die beiden jüngeren Knaben haben unter Berücksichtigung der vorhergehenden Kreatinurie 0,35 g bzw. 0,49 g Kreatin unverändert im Harn wieder ausgeschieden. Am folgenden Tage ist bereits der normale Vorperiodenwert des Kreatins wieder ermittelt worden. Bei dem ältesten Jungen, dem Dreizehnjährigen ohne Kreatinurie, ist nur am Versuchstage Kreatin in Höhe von 0,31 g im Harn erschienen. Mithin ist allen drei Kindern ein eindeutiges Resultat in der Kreatinverwertung gemeinsam. Die Kreatininausscheidung hat ebenfalls bei allen drei Knaben keine Steigerung weder am Tage der Kreatinzufuhr noch an den folgenden Tagen erfahren.

Die Kreatin-Kreatininausscheidung nach peroralen Gaben von Kreatinin bei Thyreotoxikosen und Basedowscher Krankheit.

Nachdem wir an Gesunden die Verhältnisse in der Verwertung peroral zugeführten Kreatinins und Kreatins klargestellt hatten, lag uns daran, des weiteren das Verhalten bei Krankheiten zu prüfen, von denen Störungen des Kreatin-Kreatininstoffwechsels bekannt oder zu erwarten waren. In erster Linie haben wir uns mit einer hierfür charakteristischen Erkrankung beschäftigt, nämlich mit der Basedowschen Krankheit und mit den Hyperthyreosen.

Vielleicht dürfen wir an dieser Stelle noch einmal kurz zusammenfassend die wichtigsten Ergebnisse der eingehenden Studien Eimers bezüglich des Kreatin-Kreatininstoffwechsels bei Basedowkranken anführen, soweit sie im Rahmen unserer Versuche berücksichtigt werden können. Die Ausscheidung von Kreatin im Harn, die ja bekanntlich bei gesunden Menschen sonst normalerweise nicht vorhanden ist, hatte er bei ihnen recht häufig beobachtet, ohne daß diese Kreatinurie im allgemeinen von der Schwere der Erkrankung direkt abhängig zu sein pflegte. Diese Kreatinausscheidung stand in der Regel zur Größe der gesamten Stoffwechselsteigerung im umgekehrten Verhältnis, d. h. also, je mehr der Stoffwechsel gesteigert war, umso weniger Harnkreatin wurde jeweils ausgeschieden. Weiter hatte Eimer festgestellt, daß die Kreatininausscheidung bei der Basedowschen Krankheit zuweilen auffallend niedrig ist. Entsprechend dem Grade des Krankheitszustandes wurden außerordentlich niedrige Kreati-

ninkoeffizienten gefunden. Gleichzeitig wird es angebracht sein, uns hier noch einmal die bereits erwähnten Ergebnisse von Hedrich zu vergegenwärtigen. Durch seine Kreatininversuche, die er in der Art, wie wir sie im ersten Abschnitt an Gesunden geschildert haben, anstellte, konnte er zeigen, daß im allgemeinen Thyreotoxikosen und gesunde Erwachsene ein ungefähr ähnliches Verhalten bei der Kreatininbelastung zeigen. Nur einige wenige Hyperthyreosefälle sollen sich hiervon durch eine Verminderung der Wiederausscheidung des verabreichten Kreatinins unterscheiden. Für diese Kranken scheine eine konservative Therapie wenig oder überhaupt nicht geeignet zu sein. Ueberdies könne die Prognose für sie nicht anders als ungünstig lauten.

Unsere eigenen Versuche haben wir in der Tabelle III niedergelegt. Sie sind an zwölf Kranken mittleren Alters, unter denen sich auch zwei Männer befanden, vorgenommen worden. Gleich anfangs wollen wir jedoch betonen, daß wir, in der gleichen Art wie Hedrich, die Untersuchungen mit der Kreatininbelastung nicht nur an echten Basedowfällen, bei denen klinisch die bekannten Symptome wie Struma, Tachykardie, Exophthalmus, Tremor usw. in der Gesamtheit auftreten, angestellt haben, sondern auch an weniger schweren Thyreotoxikosen.

Wenn wir uns zunächst über die Ausscheidung von präformiertem Kreatinin, wie wir sie bei den einzelnen Versuchspersonen im Durchschnitt gerade an den Tagen vor unseren Versuchen gefunden haben, orientieren, so fallen uns nach der Reihenfolge die niedrigen Werte 0,86 g von Ma. Pf., 0,75 g von K. M., 1,0 g von K. S., 0,89 g von Mi. Pf. und 0,94 g von K. O. ganz besonders auf. Für die drei letzten Versuchspersonen beträgt der jeweilige Kreatininkoeffizient, der bekanntlich die Kreatininmenge in mg pro kg Körpergewicht angibt, 17 mg bzw. 16 mg bzw. 14 mg. Im Vergleich zu dem normalen Kreatininkoeffizienten gesunder Frauen müssen diese drei Größen als abnorm niedrig bezeichnet werden. Es darf hierbei auch interessieren, daß bei diesen drei Hyperthyreosen in klinischer Hinsicht ein durchaus schwerer Krankheitszustand vorlag. Bei Ma. Pf. ermitteln wir trotz des niedrigen Wertes von 0,86 g sonderbarerweise einen normalen Kreatininkoeffizienten, und zwar 25 mg, was angesichts des gracilen Körperbaus dieser Patientin umsomehr verwundern muß. Diese Verhältnisse lassen sich dadurch mit einiger Sicherheit erklären, daß einige Monate vor unserem Versuch eine Strumektomie wegen Morbus Basedowii bei Ma. Pf. aus-

geführt worden war, wodurch die Hyperfunktion der Schilddrüse beseitigt war. Der Kreatininstoffwechsel hatte sich wohl bereits auf den neuen Status eingestellt. Die Versuchspersonen S. D., F. B., K. M., und E. K. haben in der Vorperiode im Mittel täglich 1,21 g bzw. 1,02 g bzw. 1,43 g bzw. 1,53 g Kreatinin ausgeschieden; dies würde sich den normalen Verhältnissen der Gesunden gut anpassen. Im Gegensatz zu der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle haben wir bei drei Kranken eine beträchtliche Kreatininausscheidung in den Vortagen gefunden. An erster Stelle steht hier A. F. mit dem zugleich höchsten Wert von 2,29 g im Vergleich zu allen übrigen Versuchspersonen. Obwohl sie damit im allgemeinen sogar die Ausscheidung von gesunden Frauen erheblich übertrifft, entspricht ihr Kreatininkoeffizient von 25 mg durchaus der Norm. In diesem Falle lag auch wieder eine Strumektomie vor, die bereits im Jahre 1925 in der hiesigen Chirurgischen Klinik vorgenommen war. Ein guter Operationserfolg ist also außer an der Beseitigung der thyreotoxischen Störungen auch am Verhalten des Kreatininstoffwechsels zu erkennen. Die beiden anderen für diese Erkrankung verhältnismäßig hohen Werte von 1,91 und 2,08 g präformierten Kreatinins haben wir bei den beiden männlichen Versuchspersonen K. Sch. und L. H. festgestellt. Die Ermittlung ihrer Kreatininkoeffizienten hat 34 mg bzw. 29 mg ergeben, — normal bewegt er sich bekanntlich zwischen den Grenzen 20 mg bis 34 mg. Es handelt sich bei diesen beiden Fällen mithin um nur ganz leichte Thyreotoxikosen, was sich uns auch klinisch als durchaus richtig erwiesen hat. Ueberdies wurden wir in der Festlegung dieses Befundes noch dadurch bestärkt, daß die beiden Männer keine regelmäßige Ausscheidung von Kreatin gezeigt haben.

Was das Auftreten von Harnkreatin bei allen übrigen Versuchspersonen anbetrifft, so muß jedoch hervorgehoben werden, daß die allgemein als charakteristisch bezeichnete Kreatinurie sonst immer in Erscheinung getreten ist. Abgesehen von der erheblichen Ausscheidung von 0,86 g der V. P. S. D. sind im allgemeinen in den Voruntersuchungen Mengen von 0,10 g bis 0,32 g Kreatin ausgeschieden worden.

Wenden wir uns nun nach der Erörterung der Tagesausscheidung von Kreatinin und Kreatin den eigentlichen Versuchen zu. Zunächst soll mit den Ergebnissen nach der peroralen Verabreichung von 1,5 g Kreatinin begonnen werden. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, nämlich bei 7 von 12, ist bereits am Versuchstage über die zugeführte

Menge Kreatinin hinaus auch noch eine Mehrausscheidung von Kreatinin in der Regel um 0,4 g zu bemerken. In den folgenden Tagen läßt das Harnkreatinin dieser Versuchspersonen nur vereinzelt eine unbedeutende Steigerung erkennen. Die Kreatinausscheidung ist dabei am Belastungstage dahin beeinflußt worden, daß, abgesehen von einem völligen Verschwinden der Kreatinurie bei K. M., das Harnkreatin häufiger auf niedrigere Werte abgesunken ist. Die anderen fünf Patienten haben die gesamte aufgenommene Kreatiningabe am Versuchstage nicht wieder vollständig auszuscheiden vermocht. In einem Falle ist die Eliminierung etwa annähernd erreicht worden, dagegen in zwei Fällen nur zu $^2/_5$ und in zwei weiteren Fällen nur zu $^4/_5$ des zugeführten Kreatinins. Die Werte für das präformierte Kreatinin sind bei drei dieser Versuchspersonen an den Nachtagen auffallenderweise noch unter dem Normalwert geblieben. Nur bei F. B. und K. M. hat sich die Kreatininausscheidung bis zum Maximum am zweiten folgenden Tage gering gesteigert und ist am dritten Nachtage bereits wieder auf dem Vorperiodenwert angelangt.

Hinsichtlich der Kreatinausscheidung bei diesen fünf Patienten, die im Kreatininversuch ein andersartiges Verhalten gezeigt haben, ist zu sagen, daß diese bei der Mehrzahl eine nicht unbeträchtliche Steigerung erfahren hat. Bei einer Versuchsperson hat dagegen die Kreatinurie am Versuchstage und am folgenden Tage gänzlich ausgesetzt. Im Gegensatz zu den sieben anderen Hyperthyreosefällen läßt sich also hier folgendes Ergebnis feststellen: Der Retention von Kreatinin auf der einen Seite steht offenbar eine vermehrte Kreatinausscheidung auf der anderen Seite gegenüber. Wenn wir hierbei die Möglichkeit einer Kompensation in dem Sinne vermuten dürfen, daß bei Verminderung des Kreatinins im Harn dafür gewissermaßen Kreatin als Ersatz erscheint, so begegnen wir weiterhin zum ersten Male der Tatsache, daß sich dieser Ausgleich auch in der umgekehrten Richtung zu vollziehen scheint. In den Kreatinversuchen am Gesunden hatten wir bekanntlich eine Vermehrung des Kreatinins durch perorale Kreatingaben beobachtet.

Vorläufig können wir die Gesamtverwertung von zugeführtem Kreatinin bei unseren Thyreotoxikosen mit Berücksichtigung des ganzen Versuchstages dahin zusammenfassen, daß die bei den gesunden Erwachsenen festgestellten Verhältnisse nur zu einem Teil nachweisbar sind. Wesentlich ist hierbei der Hinweis auf die Schwere ihrer Erkrankung. Dies dürfte nämlich für den Ausfall der Kreatininbelastung

von Bedeutung sein. Wir durften wohl von vornherein erwarten, daß gerade die Kranken mit dem typischen Morbus Basedowii nicht imstande wären, die gesamte zugeführte Kreatininmenge wieder vollständig auszuscheiden. Diese Erwartungen wurden aber nicht erfüllt, denn außer den beiden operierten Versuchspersonen fanden sich noch weitere drei Thyreotoxikosen leichteren Grades, die dadurch eine Sonderstellung einnahmen, daß sie peroral zugeführtes Kreatinin an demselben Tage nicht vollständig wieder ausschieden.

Anschließend werden wir nun die Wiederausscheidung des peroral verabreichten Kreatinins in den ersten sechs Stunden des Versuchstages besprechen, um überhaupt Vergleiche mit der Ergebnissen Hedrichs anstellen zu können. Auch hier haben wir die prozentuale Ausscheidung, bezogen auf die Anzahl der Fälle, wieder in einer Skizze zusammengestellt.

Bis 50% — 2 V. P., also in 17% der Fälle,
„ 75% — 2 „ „ „ „ 17% „ „ „
„ 100% — 6 „ „ „ „ 50% „ „ „
über „ — 2 „ „ „ „ 16% „ „ .

Im Vergleich zu diesen Ergebnissen die von unseren Gesunden:

Bis 50% in 11% der Fälle,
„ 75% „ 44% „ „ „
„ 100% „ 39% „ „ „
über „ „ 5% „ „ .

Wir können feststellen, daß die Tyreotoxikosen eher eine bessere Wiederausscheidung des Kreatinins in den ersten Sechsstundenurinportionen als die gesunden Erwachsenen gezeigt haben. Aus den mittleren Reihen der beiden Skizzen geht dies offensichtlich hervor. Im allgemeinen stimmt dieses Resultat mit dem von Hedrich überein. Zur Gegenüberstellung lassen wir seine Ergebnisse an den Gesunden und Thyreotoxikosen gleichzeitig folgen.

Gesunde:
Bis 50% in 18% der Fälle,
„ 75% „ 52% „ „ „
„ 100% „ 23% „ „ „
über „ „ 7% „ „ .

Thyreotoxikosen:
Bis 50% in 18% der Fälle,
„ 75% „ 30% „ „ „
„ 100% „ 41% „ „ „
über „ „ 13% „ „ .

Wie verhält es sich nun mit der verringerten Wiederausscheidung im Kreatininversuch, wie Hedrich sie an einigen wenigen Hyperthyreosefällen und auch nach Strumaoperationen sogar noch nach mehreren Monaten in der Regel beobachtet hatte? Als obere Grenze muß hierfür etwa eine Ausscheidung von unter 40% des eingenommenen Kreatinins angesehen werden. Bei unseren beiden Versuchspersonen, an denen eine Strumektomie vorgenommen worden war, haben wir eine Bestätigung dieser Verhältnisse gefunden. Besonders charakteristisch ist der Befund bei A. F. mit 0%, wobei noch außerdem erwähnt werden soll, daß die Operation bereits 8 Jahre zurücklag. Aber abgesehen von diesen beiden Fällen haben wir sonst keine Verminderung feststellen können. Bei K. S. z. B. hätten wir eigentlich damit rechnen müssen, denn von allen übrigen Basedowkranken war ihr Krankheitszustand ganz besonders schwer, sodaß ihr ein chirurgischer Eingriff dringend angeraten werden mußte. In diesem Punkte ist es uns also nicht möglich, die Ansichten Hedrichs zu bestätigen. Was er in diesem Zusammenhange auch über die Frage, ob eine konservative Therapie noch geeignet erscheint oder nicht, anzunehmen glaubte, darauf soll bei der Besprechung im Gesamten näher eingegangen werden.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Unsere Kreatininversuche an den gesunden Erwachsenen mittleren Alters hatten ergeben, daß alle 18 Versuchspersonen am Versuchstage außer der gesamten Menge des peroral aufgenommenen Kreatinins von 1,5 g in der Regel auch noch ein Plus von etwa 0,5 g Kreatinin im Mittel wieder ausgeschieden haben. Die vermehrte Ausscheidung von Harnkreatinin hatten wir außerdem in geringem Maße auch noch an den folgenden Tagen beobachtet; im allgemeinen wurde der normale Vorperiodenwert für präformiertes Kreatinin bei den Männern am dritten Nachtage und bei den Frauen am zweiten Nachtage wieder erreicht. In der Einleitung berichteten wir bereits im einzelnen davon, daß alle Autoren, die früher ebenfalls Versuche an gesunden Menschen mit der Kreatininbelastung vornahmen, eindeutig als Ergebnis feststellten, daß die Gesamtmenge des peroral zugeführten Kreatinins an demselben Tage wieder ausgeschieden wird. Bei der Durchsicht der Literatur haben wir aber feststellen müssen, daß von diesen Forschern überhaupt keine näheren Angaben über die weitere

Beeinflussung der Kreatininausscheidung durch die perorale Kreatiningabe gemacht worden sind. Wir weisen somit fürs erste auf diese unsere Feststellung ganz besonders hin, daß der Körper am Tage der Belastung nicht nur das gesamte aufgenommene Kreatinin wieder herauszuschaffen bestrebt ist, sondern auch noch gleichzeitig dabei einen Teil des endogenen Kreatinins mitabgibt. Es ist nun garnicht einfach, sich die Ursache und den Chemismus dieser Wirkungsweise im Gesamtstoffwechsels des Organismus mit Sicherheit zu erklären. Eins ist allerdings sofort zu erkennen, nämlich, daß das peroral zugeführte Kreatinin an sich bei der Resorption im Darm wohl weder einen Abbau noch eine Zersetzung irgendeiner Art erfährt, d. h. es wird als reine Substanz und in der Gesamtmenge resorbiert. Bei der Klärung der Frage der Mehrausscheidung an Kreatinin könnte man einen Hauptfaktor in der Nierenfunktion suchen. Mit dem Blutkreislauf muß das im Blute angehäufte Kreatinin auch die Niere passieren. Man könnte sich nun vielleicht vorstellen, daß die spezifischen Zellelemente der Nierenglomeruli, durch das Ueberangebot von Kreatinin zu einer lebhafteren Tätigkeit angeregt, einen Teil von dem sonst normal vorhandenen Blutkreatinin mitfortreißen und als Harnkreatinin zur Ausscheidung bringen. Wir glauben in diesem Zusammenhange gerade der Nierenfunktion eine besondere Bedeutung beimessen zu können, weil wir beobachtet hatten, daß sich bei den meisten Versuchspersonen an dem ersten Tage nach dem Versuch ein stärkerer Harndrang bemerkbar zu machen pflegte. Wir sind uns jedoch vollkommen klar darüber, daß unsere in kurzen Zügen angedeuteten Annahmen nur eine Vermutung sein können. Kurzum, es ist in der Tat vorderhand äußerst schwierig, eine Erklärung mit vollgültigem Beweis für die Erscheinung der Mehrausscheidung von Kreatinin abzugeben und wir müssen uns daher vorläufig mit der Feststellung der bloßen Tatsache begnügen.

Nachdem die Ergebnisse unserer Versuche eingehend mitgeteilt worden sind, haben wir uns nunmehr damit zu beschäftigen, sie für die zur Diskussion stehenden Probleme auszuwerten. Fürs erste hatten wir uns die Aufgabe gestellt, in der besonders in neuerer Zeit aufgeworfenen und sehr umstrittenen Frage der Beziehung von Keimdrüsenfunktion zum Kreatin-Kreatininstoffwechsel Klärung zu schaffen. Es handelte sich also darum zu prüfen, ob tatsächlich der Einfluß der Geschlechtsdrüsen derart hervortritt, daß man im Zusammenhang mit der jeweiligen Geschlechtsfunktion eine

gewisse Gesetzmäßigkeit aus dem Verhalten der Verwertung exogenen Kreatins ableiten kann, d. h. somit, ob es möglich ist nachzuweisen, daß einmal gesunde Menschen im Alter der Geschlechtsreife, ferner Kinder im Alter vor dem Beginn der Pubertät und zuletzt alte Menschen mit erloschener Sexualfunktion, die Eigenschaften besitzen, zugeführtes Kreatin grundsätzlich andersartig zu verwerten. Von dieser Frage, die spezifische Fähigkeit entsprechend der jeweiligen Periode der Geschlechtsfunktion klarzulegen, waren wir ausgegangen und haben daher gesunde Erwachsene auf der einen Seite, Kinder und Greise auf der anderen Seite, daraufhin untersucht.

Im Zusammenhang mit dem endokrinen System steht auch die zweite große Hauptfrage, in der wir darüber diskutieren wollten, ob wir auf Grund unserer Kreatininbelastungsversuche an Gesunden und Thyreotoxikosen den Ergebnissen und Vermutungen Hedrichs beipflichten können oder sie ablehnen müssen.

In unseren Kreatinversuchen an den gesunden Erwachsenen hatten wir als Ergebnis festgestellt, daß die Männer das zugeführte Kreatin in der Regel vollständig retinieren, daß es aber gleichzeitig zu einer beachtlichen Steigerung der Kreatininausscheidung kommt, und daß die Frauen insgesamt auf diese Kreatinzufuhr mit der beträchtlichen Kreatinurie von etwa 0,5 g im Mittel am Versuchstage neben einer gering erhöhten Mehrausscheidung von Kreatinin reagieren. Es ist also ein deutlicher Unterschied schon allein unter den geschlechtsreifen Menschen zu erkennen, je nachdem es sich um Mann oder Frau handelt. Wir können hieraus die Vermutung ziehen, daß die männliche Geschlechtsdrüse wahrscheinlich den Kreatinstoffwechsel in einer anderen Richtung oder vielleicht ausgedehnter regulatorisch zu beeinflussen vermag als die weibliche Keimdrüse. Wenn wir nun vergleichend die Ergebnisse anderer Untersucher, die an geschlechtsreifen Erwachsenen gewonnen wurden, betrachten, so können wir hier eine Bestätigung unserer Befunde, soweit sie die männlichen Versuchspersonen betreffen, feststellen. Dagegen können wir auf Grund unserer Resultate bei geschlechtsreifen Frauen den anderen Autoren nur mit einer gewissen Einschränkung zustimmen. Remen u. a. hatten bekanntlich festgestellt, daß geschlechtsreife Erwachsene nach der intravenösen Zufuhr von Kreatin nicht mehr Kreatin als in der Vorperiode ausscheiden, d. h. also, daß auch Frauen daraufhin keine Kreatinurie gezeigt haben. Dagegen kommen wir den Ergebnissen

von Mühlbock und Kaufmann, die, wie bereits erwähnt, das Keimdrüsenproblem auch durch Versuche an Frauen mit normaler Ovarialfunktion, mit ovariellen Störungen und mit erloschener Ovarialfunktion eingehend geprüft haben, schon näher. Bei drei gesunden Frauen von den insgesamt fünf Untersuchten beobachteten sie nämlich eine Kreatinausscheidung auf perorale Kreatingaben. Bei ihnen finden wir also schon in der Mehrzahl der Fälle ein ähnliches Verhalten wie bei unseren Versuchspersonen. Wir selbst haben bei neun Frauen stets das gleiche Ergebnis ermittelt, sodaß hieraus deutlich eine einheitliche Linie resultiert. Es ist uns daher nicht recht erklärlich, daß Mühlbock und Kaufmann bei den zwei anderen Frauen eine vollkommene Kreatintoleranz feststellen konnten.

Bei den Kindern hat sich in unserem Kreatinversuch ergeben, daß sie ohne Ausnahme nach der peroralen Verabreichung etwa 0,40 g Kreatin im Mittel unverändert mit dem Harn wieder ausgeschieden haben. Beumer und Fasold hatten gemeinsam, angeregt durch die eingangs ausführlich geschilderten interessanten Befunde an den beiden Kindern mit Makrogenitosomia praecox bzw. Pubertas praecox ihre Versuche weiter fortgesetzt. Sie führten normalen gesunden Kindern Kreatin parenteral zu. Als Resultat stellte sich heraus, daß die gesamte Kreatinmenge restlos der Wiederausscheidung anheim fiel. Da Beumer und Fasold damit gegenüber dem Verhalten der Erwachsenen einen grundsätzlichen Unterschied feststellten, glaubten sie den Abbau alimentären Kreatins als spezifische Reaktion des geschlechtsreifen Organismus auffassen zu müssen. Soweit wir auf Grund unserer eigenen bisher besprochenen Versuchsergebnisse ein Urteil abgeben können, kann einmal nicht die Rede davon sein, daß alle Kinder vor Beginn der Pubertät zugeführtes Kreatin quantitativ unverändert wieder ausscheiden, und weiter trifft die Ansicht von der spezifischen Reaktion des geschlechtsreifen Organismus nur insofern zu, als nach unseren Ergebnissen allein die Männer im geschlechtsreifen Alter das verabreichte Kreatin zu retinieren vermögen, während im Gegensatz hierzu die Frauen mit normaler Geschlechtsfunktion von dem Verhalten der Kinder nicht wesentlich abweichen. Diese Feststellung verdient hier einmal grundlegend hervorgehoben zu werden. Man könnte nun in diesem Zusammenhange einwenden, der Unterschied zwischen unseren an Kindern gewonnenen Versuchsergebnissen und denen von Beumer und Fasold könne unter Umständen darauf zu-

rückzuführen sein, daß diese ja die Kreatinbelastung auf parenteralem Wege vorgenommen hatten, während wir das Kreatin peroral verabreichten. Bei unserer Versuchsanordnung müßten wir so bis zu einem gewissen Grade die Möglichkeit zugestehen, daß das peroral zugeführte Kreatin etwa im Magen-Darmkanal abgebaut oder durch bakterielle Einflüsse zersetzt würde. Diese Verhältnisse scheinen aber doch keineswegs vorzuliegen, denn wir können in diesem Zusammenhange mit den Befunden Bühlers den Gegenbeweis erbringen. Er hat nämlich bei drei Kindern im Alter von 7—12 Jahren gefunden, daß ebenfalls das parenteral verabreichte Kreatin im allgemeinen nicht in der Gesamtheit wieder ausgeschieden wurde.

Am Anfang dieses Abschnittes haben wir im Rahmen des Keimdrüsenproblems dargelegt, daß die an den Kindern und den alten Menschen angestellten Versuche als gewissermaßen zu derselben Kategorie gehörig, nebeneinander abgehandelt werden müßten. Der Ausfall unserer Kreatinversuche an den alten Leuten ist sehr verschieden. Die Greisin und einer der Männer zeigten eine Mehrausscheidung von 0,30 g bzw. 0,20 g Kreatin auf die perorale Belastung hin, während bei der anderen männlichen Versuchsperson keine Kreatinurie auftrat.

Wie verhalten sich nun unsere Ergebnisse gegenüber den Angaben anderer Autoren? Remen hatte nach der parenteralen Zufuhr von Kreatin bei alten Männern eine erhebliche Mehrausscheidung an Kreatin und bei Frauen jenseits des Klimakteriums eine geringere Wiederausscheidung gefunden. In gleicher Weise hatte Bühler dieses Verhalten bei Männern und Frauen mit erloschener Geschlechtsfunktion beobachtet, doch gibt er keine genaueren Daten über die Mengenverhältnisse des unverändert eliminierten Kreatins an. Lasch hatte bei zwanzig Patienten im Alter von 60—82 Jahren festgestellt, daß nur dreizehn Personen, das verabreichte Kreatin wohl in unveränderter Form, jedoch nicht quantitativ, wieder ausgeschieden haben. Mühlbock und Kaufmann beobachteten nach intravenösen Injektionen bis zu 1,0 g Kreatin bei zwei Greisinnen, daß in einem Falle eine erhebliche Menge und im anderen Falle eine geringe Menge Kreatin zur Ausscheidung gelangte. Auch Frölich hatte in seinen Versuchen an vier alten Menschen gefunden, daß nach peroraler Kreatinzufuhr von 0,50 g die beiden Männer eine Wiederausscheidung von etwa 0,30 g Kreatin und die beiden alten Frauen eine Wiederausscheidung von etwa 0,45 g bzw.

0,13 g Kreatin gezeigt haben. Nach intravenöser Injektion mit derselben Menge Kreatin schieden die beiden Greisinnen etwa 0,14 g bzw. 0,33 g unverändert wieder aus. Entsprechend unserem verschiedenartigen Resultat bei den Kreatinversuchen an den alten Menschen mit erloschener Geschlechtsfunktion finden wir also ähnliche Angaben bei Lasch, Mühlbock und Kaufmann, Frölich. Demzufolge stellen wir hiermit fest, daß bei alten Menschen wohl meist die Tendenz vorherrscht, exogenes Kreatin im allgemeinen wieder auszuscheiden. Aber es werden sich bei ihnen immer erhebliche quantitative Differenzen ergeben, indem diese eine mehr oder weniger ausgesprochene Kreatinurie, jene wieder eine in geringerem Ausmaße, wiederum alte Männer auch einmal eine vollkommene Kreatintoleranz erkennen lassen. Bei alten Leuten wird das Ergebnis also meist nicht in strenge Grenzen zu ziehen sein. Ein derartiges Verhalten erscheint uns bei den alten Menschen durchaus möglich und erklärlich, wenn wir uns einmal überlegen, daß wir in Anbetracht der komplizierten Funktionen der innersekretorischen Drüsen niemals festzustellen vermögen, ob und wie weit die Sexualdrüsen bei alten Menschen in der Beeinflussung des Stoffwechsels gänzlich ausgeschaltet, oder ob sie nicht doch noch in irgendeiner Weise wirksam sind. Dieser verschiedenartige Einfluß muß sich also auch innerhalb des Kreatin-Kreatininstoffwechsels der alten Menschen in der entsprechenden Weise bemerkbar machen.

Wenn wir jetzt die Ergebnisse unserer Kreatinversuche im gesamten überblicken, so können wir sie dahin zusammenfassen, daß nur die Männer im geschlechtsreifen Alter eine Sonderstellung eingenommen haben, indem sie das von außen zugeführte Kreatin vollkommen retinierten; während die Kinder, die Frauen im geschlechtsreifen Alter und die alten Menschen mit erloschener Geschlechtsfunktion gleichgehend eine mehr oder weniger stark ausgeprägte, herabgesetzte Kreatintoleranz zeigten. Aus der Feststellung, daß durch das andersartige Verhalten in der Kreatinverwertung der geschlechtsreifen Männer einerseits, der Kinder und der alten Leute andererseits, ein grundsätzlicher Unterschied besteht, müssen wir mithin die Schlußfolgerung ziehen, daß die Inkrete der Keimdrüsen wohl auch, ebenso wie die der übrigen endokrinen Drüsen, den Kreatin-Kreatininstoffwechsel des menschlichen Organismus ganz wesentlich zu beeinflussen imstande sind. Wenn dies zutrifft, so müssen wir danach fragen, warum sich dann die geschlechtsreifen Frauen in der Kreatin-

belastung nicht auch von dem Verhalten der Kinder und alten Menschen grundsätzlich unterscheiden. Vielleicht darf man vermuten, daß im weiblichen Organismus irgendwelche Einflüsse vom endokrinen Apparat auf den Kreatin-Kreatininstoffwechsel ausgeübt werden. Die Erscheinung der physiologischen Kreatinurie der gesunden Frauen in den cyclischen Sexualvorgängen, während der Menstruation, der Schwangerschaft und der Wochenbettsperiode, mag einen gewissen Anhaltspunkt für diese Annahme bieten. Jedenfalls kann man auch auf Grund unserer Versuchsergebnisse behaupten, daß das männliche Keimdrüsenhormon offenbar die Kreatintoleranz steigert, das weibliche sie hemmt. Wie sich aber diese Hormonwirkung im einzelnen gestaltet, ob unter der männlichen Hormonwirkung z. B. das Kreatin im intermediären Stoffwechsel bestimmte Aufgaben zu erfüllen hat, das festzustellen, muß späteren Forschungen vorbehalten bleiben.

Im weiteren haben wir uns noch mit dem Problem der Basedowschen Krankheit zu beschäftigen. In unseren Kreatininversuchen an Gesunden und Kranken mit Thyreotoxikosen hatten wir als Gesamtergebnis festgestellt, daß sie sich hinsichtlich ihrer prozentualen Wiederausscheidung des Kreatinins während der ersten sechs Stunden des Versuchstages nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Wir können somit fürs erste das Ergebnis Hedrichs bestätigen. Wenn wir aber die Wiederausscheidung des zugeführten Kreatinins am ganzen Versuchstage betrachten, so ist uns aufgefallen, daß einige Thyreotoxikosen längst nicht die gesamte Kreatininmenge wieder auszuscheiden vermochten. Wir versuchten diese Erscheinung etwa auf die Schwere des Krankheitszustandes zurückzuführen. Dies war aber nicht möglich, denn gerade diese Versuchspersonen waren nur Kranke mit leichten thyreotoxischen Störungen. Für die schlechtere Eliminierung des Kreatinins in der ersten Sechsstundenperiode, auf die Hedrich bei schweren Hyperthyreosen besonders hingewiesen hat, konnten wir in einem Falle, bei dem wir dieses Verhalten eigentlich hätten erwarten müssen, keine Bestätigung finden. Wir möchten bei dieser Betrachtung die Meinung Hedrichs hervorheben, eine konservative Therapie scheine für solche Kranken nicht geeignet zu sein. Bei unserer Patientin war ein operativer Eingriff unbedingt erforderlich, und trotzdem hat sie im Gegensatz zu den Befunden Hedrichs gerade eine durchaus normale prozentuale Wiederausscheidung gezeigt. Gegen die Ansicht von Hedrich spricht auch unsere Feststellung, daß bei drei weiteren Fällen mit weniger

schwerer Basedowscher Krankheit klinisch eine für längere Zeit angewandte konservative Therapie ohne Erfolg blieb und anschließend eine Operation durchgeführt werden mußte. Diese drei Kranken hatten aber nach der Verabreichung des Kreatinins in der ersten Sechsstundenperiode die gleichen Mengen wieder ausgeschieden, wie es den normalen Verhältnissen beim Gesunden entspricht. Auf Grund unserer an Thyreotoxikosen gewonnenen Versuchsergebnisse ist der Nachweis erbracht, daß der Kreatininbelastungsversuch es nicht in vollem Umfange ermöglicht, aus seinem Ausfall schließen zu können, ob eine konservative Therapie erfolgreich sein wird. Wir müssen es daher ablehnen, den Kreatininbelastungsversuch bei der Basedowschen Krankheit für die Entscheidung über die anzuwendende Therapie und die Prognosestellung heranzuziehen, denn sein Ausfall gibt hierfür auf Grund unserer Feststellungen keine sicheren Anhaltspunkte.

Zum Schluß meiner Arbeit ist es mir ein Bedürfnis, Herrn Professor Dr. Eimer für die gütige Uebernahme des Referates und für die freundliche Unterstützung bei der Arbeit, sowie Herrn Professor Dr. Schwenkenbecher für die Uebernahme des Korreferates meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Benedikt und Osterberg: J. of biol. Chem. Bd. 56, S. 229, zitiert nach Neubauer: Intermediärer Eiweißstoffwechsel im Handbuch d. normal. u. patholog. Physiologie Bd. 5, S 931—62, (1928).

Beumer: Ztschr. Kinderheilkunde Bd. 31, S. 236.

Beumer und Fasold: Klin. Wochenschr. Bd. 20, S. 937.

Buadze: Ztschr. f. ges. exp. Med. Bd. 90, S. 762.

Bühler: Ztschr. f. ges. exp. Med. Bd. 86, S. 638.

Bürger: Ztschr. f. ges. exp. Med. Bd. 9, S. 262, 361; Bd. 12, S. 1. — Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 33, 87.

Chanutin: J. of biol. Chem. Bd. 67, S. 29, zitiert nach Lasch: Ztschr. f. ges. exp. Med. Bd. 81, S. 314.

Eggleton, P. uud G. P. Eggleton: Biochem. J. Bd. 21, S. 190. — J. of Physiol. Bd. 63, S. 155.

Eimer: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Bd. 1930, S. 162—65. — Ztschr. f. ges. exp. Med. Bd. 74, S. 738; Bd. 75, S. 428; Bd. 77, S. 455.

Fiske und Subbarow: Science Bd. 65, S. 401.

Folin: Festschr. f. Hammarsten 1906, zitiert nach Neubauer: Intermediärer Eiweißstoffw. — Amer. J. Physiol. Bd. 13, S. 45, zitiert nach Eimer: Ztschr. f. ges. exp. Med. Bd. 75, S. 428. — Amer. J. Physiol. Bd. 13, S. 66, zitiert nach Neubauer: Intermediärer Eiweißstoffw. — Amer. J. physiol. Bd. 13, S. 117, zitiert nach Bürger: Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 33.

Freund: Leitfaden der kolorimetrischen Methoden, 1921.

Frölich: Inaugural-Dissertation, Marburg, 1932.

Gottlieb und Stangassinger: Hoppe-Seylers Ztschr. Bd. 52, S. 1; Bd. 55, S. 122.

Grafe: Die patholog. Physiologie des Gesamtstoff- u. Kraftwechsels b. d. Ernährung d. Menschen. 1923.

Hahn und Meyer: Ztschr. f. Biol. Bd. 78, S. 91.

Hahn und Schäfer: Ztschr. f. Biol. Bd. 78, S. 155; Bd. 80, S. 195.

Hedrich: Deutsch. Archiv f. Klin. Med. Bd. 171, S. 27.

Van Hoogenhuyze und Verpeoegh: Hoppe-Seylers Ztschr. Bd. 35, S. 1; Bd. 46, S. 415; Bd. 57, S. 161.

Hoppe-Seyler / Thierfelder: Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-Chemischen Analyse. 1924.

Af Klercker: Biochem. Ztschr. Bd. 3, S. 45.

Lasch: Ztschr. f. ges. exp. Med. Bd. 81, S. 314.

Michlin und Rachmalewitsch: Ztschr. f. ges. exp. Med. Bd. 85, S. 148.
Mühlbock und Kaufmann: Ztschr. f. ges. exp. Med. Bd. 85, S. 273.
Neubauer: Intermediärer Eiweißstoffwechsel im Handbuch d. normal. u. patholog. Physiologie Bd. 5, S. 931—62, (1928). — Münch. Med. Wochenschr. Bd. 61, S. 857.
Rehberg und Holten: Ref. Kongreß Ztrbl. f. ges. Innere Med. Bd. 61, S. 574; Bd. 62, S. 593.
Remen: Ztschr. f. ges. exp. Med. Bd. 80, S. 238; Bd. 81, S. 223.
Rona: Praktikum der Physiologischen Chemie II. Teil (1929).
Rose und Dimitt: J. of biol. Chem. Bd. 26, S. 331.
Schulz: Pflügers Archiv Bd. 186, S. 126.
Shaffer: Amer. J. Physiol. Bd. 23, S. 1, zitiert nach Neubauer: Intermediärer Eiweißstoffw.
Steinitz und Steinfeld: Ztschr. f. ges. exp. Med. Bd. 79, S. 318.
Weber: Arch. f. exp. Patholog. u. Pharmakol. Bd. 58, S. 108.
Zickelbein: Ztschr. f. ges. exp. Med. Bd. 87, S. 112.

Lebenslauf.

Am 4. Oktober 1907 wurde ich, Herbert Oertel, als Sohn des Verwaltungsinspektors Albert Oertel und seiner Frau Ida, geb. Kaiser, in Naumburg a. d. Saale geboren. Nach dem Besuch der Bürgerschule und Realschule in Ohrdruf i. Thür., der Oberrealschulen in Stolp i. Pom., in Seesen a. Harz und in Minden i. Westf., legte ich im März 1928 an der Bessel-Oberrealschule in Minden die Reifeprüfung ab. Im W.S. 1928/29 begann ich an der Universität Marburg mit dem Studium der Zahnheilkunde. Die zahnärztliche Vorprüfung bestand ich hierselbst am 1. Mai 1930 und die zahnärztliche Staatsprüfung nach weiteren vier Semestern im Juli 1932 mit dem Prädikat „gut".

Meine akademischen Lehrer waren die folgenden Herren Professoren und Dozenten: Arndt, von Auwers, Baur, Boeminghaus, Brammer, Dittler, Eimer, Fliege, Geßner, Göppert, Grüneisen, Gürber, Jaeck, Klapp, Kunzendorf, Loebell, Meerwein, Nauck, Pfannenstiel, von Reckow, Ruete, Schubert, Schulze, Schwenkenbecher, Seidel, Strecker, Versé, Wiedhopf.